

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

601

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henriette FERRIEU

Née le 9 août 1907, à Millau (Aveyron)
Ex-Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

Recherches

sur

l'Histaminémie et l'Histaminurie

au cours de la Grossesse

Président : M. POLONOVSKI, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henriette FERRIEU

Née le 9 août 1907, à Millau (Aveyron)
Ex-Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

Recherches

sur

l'Histaminémie et l'Histaminurie

au cours de la Grossesse

Président : M. POLONOVSKI, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

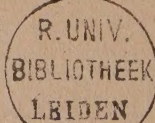
1938

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHTER..... Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNEQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE..... Pathologie expérimentale.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX..... Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
VALLERY-RADOT
(Pasteur).
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
SCHWARTZ.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
ÉCALLE.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Éducation physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de profonde affection.

A MON MARI

A MA FILLE

A MON BEAU-FRÈRE

LE DOCTEUR V. KOHEN

A MON BEAU-FRÈRE

LE DOCTEUR I. KOHEN

A MON AMIE

LE DOCTEUR HENRIETTE BÛI

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR M. POLONOVSKI

Professeur de Chimie Médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

*Respectueux hommage pour l'honneur
qu'il nous a fait en acceptant la prési-
dence de cette thèse.*

À MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HENRI VIGNES

**Accoucheur de la Maternité des Enfants-Assistés
Officier de la Légion d'honneur**

*Témoignage de profonde et reconnaiss-
sante admiration.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

- 1928-1929. M. LE PROFESSEUR DELBET
M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)
1929-1930. M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

Externat :

- 1930-1931. M. LE PROFESSEUR DUVAL
1931-1932. M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT
1932-1933. M. LE PROFESSEUR ACHARD
1933-1934. M. LE DOCTEUR BAZY
1935-1936. M. LE DOCTEUR TINEL

Intérnat provisoire :

- 1934-1935. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNES

AUX DOCTEURS

- F. LEPAGE, accoucheur des Hôpitaux.
M. KAPLAN, R. CAHEN, anciens chefs de clinique.
G. UNGAR, chef de laboratoire.

Recherches sur l'Histaminémie et l'Histaminurie au cours de la Grossesse

INTRODUCTION

Les nombreuses recherches dont les imidazols, en général, et l'histamine, en particulier, ont été l'objet au cours de ces dernières années, ont révélé l'importance de ces corps au point de vue physiologique et pathologique.

Il nous a paru intéressant de voir si, au cours de la gestation, la répartition et le métabolisme de l'histamine, ne présentaient quelques particularités. Dans ce travail, après un bref rappel des propriétés physico-chimiques et physiologiques de l'histamine, nous mentionnons les travaux déjà entrepris sur l'histaminémie normale et pathologique ; puis nous abordons l'étude de l'histaminémie et de l'histaminurie chez la femme enceinte.

Nous tenons à remercier tout particulièrement notre Maître le Dr Henri Vignes, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a donné toutes les facilités pour exécuter ce travail dans son Service à la Maternité Adolphe Pinard. Nous lui exprimons ici

notre profonde reconnaissance pour les précieux enseignements qu'il nous a prodigués pendant notre séjour dans son Service ; et nous nous permettons de lui témoigner notre respectueuse gratitude pour l'excellent accueil qu'il nous a toujours réservé.

Le D^r Ungar a bien voulu se mettre à notre disposition pour nous guider et mener à bien les minutieuses recherches qu'il a effectuées dans son laboratoire de l'Hôpital Beaujon-Clichy ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos vifs remerciements.

CHAPITRE I

Propriétés générales et méthodes de dosage de l'histamine

A. — Généralités.

L'histamine est, avec l'histidine, un des principaux imidazols naturels qui semblent indispensables aux êtres vivants. Cette substance a été isolée, en 1910, à partir de l'ergot de seigle, par Berger et Dale d'une part, par Ackermann et Kuschner d'autre part ; depuis, elle a été l'objet, en France et à l'étranger, de nombreuses études tant au point de vue chimique que physiologique. Elle a été dosée dans les principaux tissus et son action sur les différents organes a été explorée par de nombreux auteurs.

Cependant, il semble que son étude au cours de l'état gravidique n'ait pas encore suscité d'études importantes.

B. — Origines.

L'histamine ou β imidazoléthylamine ou, encore, aminoéthylglyoxaline provient, chimiquement, de la

décarboxylation d'une base hexonique, l'histidine (Kossel).

L'acide chlorhydrique à chaud (270°), les températures élevées, certains processus microbiens (Berthelot) ou physiologiques, peuvent être invoqués à l'origine de ce processus ; mais les conditions d'apparition et de transformation de l'histamine dans l'organisme sont, encore, assez peu connues. Il semble bien que la plus grande partie soit transformée en dérivés imidazoliques inactifs et, au point de vue pharmacologique, plus particulièrement d'après Dale et Laidlaw, en acide imidazolacétique (Guggenheim) ; ce qui explique d'ailleurs les difficultés techniques considérables que comportent les méthodes de recherche et de dosage, car elles devront éliminer à la fois l'histidine dont elle dérive et les différents imidazols auxquels elle donne naissance.

C. — Propriétés physiques et chimiques.

L'histamine est une base forte, dialysable, cristallisable en aiguilles incolores à partir de sa solution chloroformique. Son point de fusion est à $83-84^{\circ}$, celui d'ébullition 210° environ. Elle est soluble dans l'alcool éthylique, dans l'alcool amylique (Hanke, Koessler), l'acétone, le chloroforme chaud, insoluble dans l'ester (Pyman). Elle forme, avec les acides chlorhydrique et phosphorique, des sels également solubles dans l'eau et dans l'alcool, mais insolubles dans le chloroforme chaud. Le phosphotungstate

d'histamine est très peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'acétone et l'alcool (Itallie et Steenhauer).

L'histamine est stable à la température ordinaire et à 100°. Elle résiste en solution acide aux températures très élevées tandis qu'elle est rapidement détruite par ébullition en milieu alcalin, sauf en solution absolument pure.

D. — Propriétés biologiques de l'histamine et des substances histaminiques

On ne connaît pas encore toutes les propriétés de l'histamine, mais il semble indubitable, d'après les travaux d'Ungar, qu'on puisse la considérer « comme une véritable hormone tissulaire qui joue le rôle d'agent médiateur dans la transmission neurohormonale ». De même, N. Fiessinger et Gajdos la considèrent comme un véritable « transmetteur chimique ».

Parmi les propriétés biologiques semblant les plus importantes au point de vue d'un rôle probable de l'histamine dans l'organisme, nous en signalerons six.

1) ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE, étudiée par Dale et Lainglaw, par Dale et Richards. L'injection d'une dose active détermine, chez l'homme, l'apparition d'un syndrome caractérisé par son analogie avec le choc anaphylactique :

- chute de la tension artérielle,
- tachycardie,

- rougeur de la face;
- vertiges, nausées, céphalées,

Cette chute tensionnelle résulterait, d'après les études de Dale et Laindlaw, Dale et Richards, d'une vaso-dilatation capillaire, accompagnée d'une vaso-constriction des artérioles et des veinules (Mautner et Pick, Inchley). Il convient, d'ailleurs, de remarquer que cette vaso-dilatation capillaire ne débute que trente à quarante secondes après la chute brusque de la tension artérielle (études capillaroscopiques sur la langue de chiens chloralosés, F. Domenech, J. Boffil). La chute tensionnelle serait plus intense et plus courte chez les hypertendus que chez les sujets normaux et moins intense chez les hypotendus et les déficients cardiaques.

Chez la femme enceinte, la vaso-constriction se manifesterait également au niveau du placenta et du cordon (R. Levent)

2) ACTION SUR LE CŒUR. L'histamine présente, à petites doses, un inotropisme et un chronotropisme positifs (Feldberg et Schilf) ; les fortes doses ont une action inverse. Elle semble, aussi, agir sur les nerfs inhibiteurs du cœur ; car elle augmenterait, d'après Chauchard, la chronaxie des fibres inhibitrices vagales.

3) ACTION SUR LES FIBRES LISSES : L'histamine se révèle comme un puissant excitant de la fibre lisse. Son action est, donc, très importante sur de nombreux

organes à fibres lisses, dont elle intensifie le tonus et les mouvements automatiques, et on a pu en faire le point de départ de nombreuses méthodes de détermination de valeur variable.

a) *Sur le tube digestif*, les fortes doses ont une action brutale et provoquent des vomissements et de la diarrhée. L'injection d'une dose d'un demi-milligramme se traduit, radiologiquement, par une augmentation nette de la motilité gastrique (Schenk). Son action sur l'intestin est plus particulièrement nette sur le cobaye et on a pu la mettre à profit pour le dosage de l'histamine par la méthode de Barsoum et Gaddum. La vésicule biliaire ne semble pas influencée par les doses cliniques habituelles (Lueth, Quendorf et Ivy, N. Fiessinger et Gajdos).

b) *Sur le muscle bronchique*. Bien que l'histamine n'ait pas d'action sur la fibre musculaire bronchique isolée (Trendelenburg), elle contracte les muscles bronchiques (Dale et Schild, Pal, Weber) probablement par voie para-sympathique. Elle voit ses effets inhibés par l'adrénaline, l'atropine, la nicotine (Chance, Olivier et Jackson, Pick et Wasicky, Pal).

c) *Sur l'utérus*, elle en exagère le péristaltisme, même à de très faibles doses. C'est ainsi qu'une concentration de 1/25.000.000 provoque encore la contraction de l'utérus isolé de cobaye. G. Ungar, Palmer, Parrot et Grossiord ont enregistré cette action sur l'utérus de la chienne et du cobaye *in situ* et ont trouvé des résultats assez semblables à ceux de la

sécrétion gastrique, sauf que l'action de l'histamine est rapide et nette, quelle que soit la voie d'introduction : intraveineuse, sous-cutanée ou intra-musculaire. Par contre, il convient de remarquer que l'histamine inhibe l'utérus de souris et de rat (Guggenheim, Cow, Abel et Macht) contrairement à l'acétylcholine, l'adénosine et l'hormone post-hypophysaire qui contractent à la fois l'utérus de cobaye et de souris.

Certains auteurs, à la suite des travaux déjà anciens de Abel, ont même admis que le principe actif de la post-hypophyse était l'histamine. Par exemple, Abel et Macht ont vu qu'à faible dose, la pituitrine et l'histamine font contracter absolument de même façon l'utérus du cobaye et celui de la souris ; à fortes doses, il y a paralysie. D'après Cow, au contraire, l'utérus de cobaye traité par l'histamine se détend à l'inverse de ce qui se passe après l'emploi de pituitrine. Dale et Dudley ne voient pas de raison pour admettre qu'il y ait un rapport entre l'histamine et l'action ocytotique de l'extrait hypophysaire. D'après Yutaka-Saito, un mélange à parties égales d'adrénaline et d'histamine a, sur l'utérus du cobaye et de la femme, les mêmes effets que l'extrait pituitaire.

4° SUR LES SÉCRÉTIONS, l'histamine est stimulante des sécrétions digestives. Les sécrétions salivaires et pancréatiques sont activées, mais, vraisemblablement, par action indirecte ; car l'atropine inhibe ses effets (Lim et Osborne). Par ailleurs, il convient de remarquer que l'action sur la sécrétion pancréatique se

manifeste, même après interruption du transit digestif, par un tamponnement pylorique (Molinari, Tosatti, Cascao des Ancaes).

L'action excito-sécrétoire sur la sécrétion gastrique est constante et très sensible chez tous les vertébrés. On la retrouve sur des fragments d'estomacs énnervés : 3,3 γ par kilogramme de chien suffisent à la mettre en évidence d'après L. Popielsky, alors qu'il faut une dose 100 fois plus forte d'acétylcholine pour produire la même action (Faroy et Deron, Gebhart et Klein) ; cette sécrétion est inhibée par les graisses, excitée par la pilocarpine, l'atropine est sans action sur elle, contrairement à ce qui se passe pour l'excito-sécrétion cholinique. C'est pourquoi Ungar et M. R. Zerling ont atropinisé leurs chiens d'expérience, ce qui permet d'éliminer l'action possible des esters de la choline. Chez l'homme à jeun, après une injection d'un milligramme de bi-chlorhydrate d'histamine cette sécrétion gastrique présente la particularité suivante : elle est plus abondante qu'avec n'importe quel repas d'épreuve, atteignant 200 à 300 cm³ ; les acides organiques y font complètement défaut, mais l'acide chlorhydrique libre y est abondant, le taux d'acidité totale dépassant en général 2 ‰ ; l'hyper-sécrétion peptique est moins accentuée. Cette action particulièrement nette de l'histamine sur la sécrétion gastrique avait déjà été utilisée en 1929 par Kalk, qui a montré ainsi son augmentation par la production artificielle d'urticaire chez les sujets prédisposés. Enfin, P. Carnot et Libert ont appliqué dans le

domaine clinique l'exploration des fonctions gastriques au moyen de l'histamine.

L'hyper-sécrétion est également constante et importante au niveau du grêle et Koskovski a constaté chez le chien une surproduction d'invertase et d'amylase.

L'action quoique perceptible est beaucoup moindre au niveau du colon.

La sécrétion biliaire est aussi plus abondante et son alcalinité plus marquée.

La diurèse est inhibée et cette action a pu être utilisée par Ungar pour déceler l'histamine.

Les capsules surrénales voient leur sécrétion adrénalinique augmenter par action directe, sans qu'un mécanisme nerveux semble intervenir et, d'ailleurs, l'adrénaline semble être l'antagoniste physiologique de l'histamine : d'après Schenk 1 mgr. 1/2 d'adrénaline antidoterait 35 mgr. d'histamine.

5° SUR LE SANG : nous avons déjà parlé de son action générale sur la circulation réalisant un tableau voisin du choc hémoclasique ; l'analogie se poursuit jusque dans les modifications humorales qui l'accompagnent. On constate, en effet, des signes de concentration sanguine avec leucopénie et inversion de la formule leucocytaire, et troubles de la coagulation (Dzsinich). On a décrit une hypochlorémie légère, indépendante de la sécrétion gastrique (Drake et Tisdall). Le quotient chlore globulaire-chlore plasmatique reste inchangé d'après N. Fiessinger, A. Gajdos

et E. Panayotopoulos ; mais ces auteurs insistent sur l'hyposérinémie avec élévation de la globulinémie, sur le gros abaissement du quotient albumineux en relation directe non seulement avec la pression artérielle, mais aussi avec l'intensité des signes cliniques. Plusieurs auteurs ont signalé une hyperglycémie qui serait la conséquence d'une libération d'adrénaline ; de même que l'hyper-cholestérolémie signalée par Dzinich et Pely serait conditionnée par une participation splénique (Goebbel).

Enfin, Burkhardt a signalé chez l'homme l'augmentation de la réserve alcaline qu'il rapporte à l'élimination de valences acides par la sécrétion gastrique, car on ne la retrouve pas chez les achyliques.

6° LA RÉACTION CUTANÉE LOCALE après puncture épidermique au travers d'une goutte de solution de bichlorhydrate d'histamine, ou à la suite de l'injection intra-dermique de 1/10 de centimètre cube d'une solution à 1/1000 ou 1/10.000 et même à une concentration plus faible chez des sujets sensibles, provoque la « triade réactionnelle » de Lewis, bien étudiée dès 1913 par Eppinger et Guttmann, puis par de nombreux auteurs. Cette triple réaction consiste essentiellement en :

— *rougeur locale* apparaissant 10 à 20 secondes après puncture et provoquée par la réaction directe des petits vaisseaux cutanés ;

— *une boule d'œdème* survenant au point d'injection au bout de 2 à 3 minutes, plus ou moins saillante et

étendue, et provoquée par l'augmentation de la perméabilité capillaire ; elle se produit même en territoire anémié par l'adrénaline ; dans le cas d'ictère même discret, la papule présente une teinte jaunâtre (Barbareo-Forleo) et il serait possible, selon Feuereisen et Klein, de déceler la méthémoglobine à son niveau ;

— une réaction érythémateuse réflexe, encore appelée aréole rouge, de 3 à 7 cm. de diamètre, à limites irrégulières et souvent entourée de taches érythémateuses aberrantes ; la nature de cet érythème est encore discutée : réflexe d'axone pour Lewis, réflexe antidromique pour Kroch, elle traduirait pour Roussy et Mosinger la réaction d'un système végétatif cutané ;

— un quatrième élément a été décrit par Roussy : la présence de taches anémiques au pourtour de l'aréole rouge (anémie réflexe) visibles surtout dans certaines myélites et radiculites

Enfin il s'ajoute à ces manifestations cliniques une sensation prurigineuse plus ou moins vive persistant de 10 à 40 minutes, et ainsi se trouve réalisé l'aspect d'un véritable élément urticarien.

L'intensité de la réaction est extrêmement variable d'un jour à l'autre ; elle ne semble pas influencée par l'hyperthermie (Pasteur-Vallery-Radot, Mauric et Lemant). Enfin, N. Fiessinger et Gajdos ont montré que l'injection intra-dermique aussi bien que l'ionisation à l'histamine sont sans influence sur la sécrétion gastrique.

Les Substances histaminiques.

C'est par analogie d'activité physiologique que certaines substances peuvent constituer avec l'histamine un groupe commun, mais bien des notions les concernant restent encore imprécises ; nous les citerons pour mémoire :

1^o Les dérivés de l'adénosine, dont les propriétés pharmacologiques ont été découvertes par Drury et Szent-Gyorgyi, ont été étudiées par Bennet et Drury, et par Gillespie. Leur action hypotensive résiste à l'atropine ; ils sont stables en milieu alcalin, mais ne résistent pas à l'ébullition en milieu acide. Ils font contracter l'utérus de cobaye et dépriment l'intestin isolé du même animal (Gaddum) ;

2^o La callicréine, découverte par Frey et Fraut en 1926, existe dans le suc pancréatique et dans l'urine ; on l'a mise en évidence dans de nombreux organes. On la trouve dans le sang sous une forme inactive, mais que l'on peut activer par acidification (Kraut et Frey, Werle). Elle donne la réaction chimique de Pauly, dont il sera question plus loin. Son action hypotensive est inhibée par le sang et activée par la cocaïne. Elle agit sur la pression artérielle et l'intestin isolé du chien, et elle stimule la sécrétion gastrique chez cet animal, ainsi que l'ont montré G. Ungar et Parrot. Les mêmes auteurs, ainsi que A. Pocoulé, ont vérifié qu'elle ne donnait pas la triple réaction de Lewis, enfin elle reste sans effet sur le cobaye ;

3° Une substance, décrite par Major et Wéber, surtout abondante dans le cerveau et qui est sans action sur l'utérus et l'intestin du cobaye ;

4° La substance P, isolée de l'intestin et étudiée par Gaddum, von Euler et Schild. Elle est hypotensive chez le chien, le chat et le lapin éthérisé ;

5° Une substance, décrite par Lange et Félix, étudiée dans le sang et les tissus par Putzer-Reybegg, aurait les mêmes propriétés physiologiques que l'histamine. D'autres auteurs pensent qu'il s'agit d'un simple mélange d'histamine et d'adénosine ;

6° La vésiglandine, que von Euler aurait isolée du sperme et de la vésicule séminale, présente de nombreuses analogies avec la substance décrite précédemment ;

7° La lymphoglandine, extraite par Christoni des ganglions lymphatiques, jouerait un rôle régulateur de la circulation ; il s'agirait pour certains d'un ester phosphorique de la β -méthylcholine.

Nous ne ferons que citer « l'hormone circulatoire » et la « substance hépatique » décrite par Zulzer et dont l'individualité est très contestée.

En résumé, nous voyons combien les analogies entre les substances dites histaminiques et l'histamine sont superficielles et encore sujettes à caution. Ceci justifie l'opinion de certains auteurs, G. Ungar en particulier, ayant tendance à considérer les hormones tissulaires, adénosine et choline exceptées, « soit comme des mélanges, soit comme des étapes successives de

la dégradation d'un corps complexe (peut-être la callicréine), cette dégradation ayant comme terme ultime l'histamine » (G. Ungar).

E. — Les Méthodes de dosage de l'histamine.

Les unes ont recours aux propriétés physico-chimiques de l'histamine, les autres font appel à ses propriétés physiologiques. Nous ne ferons que citer les premières, dont on trouvera une remarquable étude dans la thèse de A. Pocoulé (1937).

1^o MÉTHODE PONDÉRALE DE BEST, DALE, DUDLEY et THORPE : identifiant d'une manière rigoureuse l'histamine à l'état de dipicrate, mais la perte de substance étant considérable au cours des manipulations, cette méthode est peu employée pour les dosages ;

2^o LA RÉACTION DE PAULY : c'est une variante de la diazo-réaction d'Erlich ; elle est basée sur l'apparition d'une coloration rouge-cerise, d'une solution alcaline d'acide sulfanilique diazoté en présence de dérivés imidazoliques. Cette réaction n'est pas spécifique de l'histamine, puisque d'une part tous les dérivés imidazolés peuvent la provoquer et que, d'autre part, l'évaluation colorimétrique est délicate, car il n'y a pas de proportionnalité absolue entre l'intensité de la coloration, et la quantité d'imidazol de la solution ; de plus, la coloration initiale du produit modifie la teinte finale, ce produit ne pouvant être décoloré

par le noir animal, qui adsorbe l'histamine. D'autres facteurs viennent encore compliquer cette méthode de dosage :

- nécessité de chronométrer la réaction,
- nécessité d'opérer entre des valeurs de pH très peu distantes,
- estimation impossible au-dessous d'une concentration de 10^{-5} .

En résumé, outre la possibilité de nombreuses causes d'erreurs, c'est surtout par son manque de spécificité que pêche la réaction de Pauly ; et c'est pourquoi on a cherché à lui adjoindre certains procédés préliminaires ayant pour but d'éliminer les corps imidazoliques capables de donner la même réaction..

Nous citerons :

a) Le procédé d'Hanke et Koessler qui augmente beaucoup la spécificité de la réaction, mais aux dépens de sa sensibilité puisqu'il ne permet pas de déceler l'histamine dans 50 cm³ de sang humain (Guggenheim) ;

b) Le procédé de A. Schwartz et A. Riegert, également trop peu sensible pour être appliqué à la clinique, car il nécessite d'importantes quantités de produits d'expériences ;

c) La méthode de Loeper, A. Lesure et A. Thomas, pour laquelle on pratique la réaction de Pauly sur un filtrat préalablement déféqué par une solution aqueuse

d'acide phosphotungstique. Mais il semble à peu près certain que l'histamine se trouve alors précipitée à l'état de phosphotungstate et que le filtrat sur lequel on provoque la réaction colorée soit libéré de son histamine. C'est pourquoi ces mêmes auteurs ont précédemment apporté à leurs méthodes quelques modifications, en assurant une technique plus précise, mais dont l'application clinique n'est pas encore au point.

3° LA RÉACTION DE KNOOP : fondée sur l'apparition d'une coloration rouge vif lorsqu'on chauffe en présence d'eau bromée un produit imidazolé. Mais cette réaction est peu spécifique et caractérise plutôt l'histidine que l'histamine. Elle est d'ailleurs utilisée après quelques modifications qui en accroissent la précision par R. Kapeller Adler pour le diagnostic précoce de la grossesse, mais c'est bien alors d'histidine qu'il s'agit : l'histidinurie apparaissant chez la femme enceinte à partir de la cinquième semaine.

4° LA RÉACTION DE ZIMMERMANN ;

5° LA MÉTHODE ÉLECTRO-CHIMIQUE préconisée par R. G. Maggregor et W. V. Thorpe.

Elles sont toutes deux peu employées.

En résumé, les méthodes physico-chimiques de dosage de l'histamine ne donnent encore que des résultats médiocres, tant au point de vue qualitatif que quantitatif. C'est pourquoi de nombreux auteurs

ont plus volontiers recours aux méthodes biologiques *in vivo* ou *in vitro*.

Nous avons fait allusion aux principales d'entre elles au cours de notre étude de propriétés biologiques de l'histamine. Nous insisterons seulement sur : *la méthode de Barsoum et Gaddum* qui nous a servi au dosage de l'histamine dans le sang des femmes enceintes.

Cette réaction consiste à mesurer l'action d'une solution sur un fragment isolé d'intestin de cobaye. La technique est la suivante : on prélève 10 cm³ de sang (ou tout autre liquide organique) que l'on recueille dans 15 cm³ de solution aqueuse d'acide trichloroacétique à 10 %, en agitant fortement pour éviter la formation de grumeaux. La ponction veineuse doit être faite autant que possible sans garrot pour éviter que la stase sanguine ne modifie le taux d'histaminémie. On laisse en contact pendant au moins une heure, puis on filtre et on lave à plusieurs reprises le précipité avec 4 à 5 cm³ d'acide trichloroacétique. Le filtrat placé dans un entonnoir à décantation est agité doucement dans des portions successives d'éther, jusqu'à neutralité au rouge congo, ce qui permet de vérifier l'élimination de l'acide trichloroacétique. On ajoute ensuite 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et on maintient à ébullition pendant une heure et demie en évitant la dessiccation par adjonction d'eau distillée en petites quantités. Cette manipulation provoque en une heure la destruction totale de l'adénosine. L'extrait ainsi obtenu est éva-

poré au bain-marie dans une capsule jusqu'à siccité complète. On y ajoute à deux reprises 10 cm^3 d'alcool à 95° pour entraîner les traces d'acide chlorhydrique. Le résidu est ensuite traité trois fois de suite par 2 cm^3 d'alcool absolu saturé de chlorure de sodium, ce qui a pour but d'éviter que les sels de potassium en solution ne viennent fausser les résultats. Après filtration, on évapore la solution et on reprend le résidu avec 2 cm^3 d'eau distillée; on neutralise au tournesol avec $X\text{ cm}^3$ de solution normale de soude caustique; on y ajoute $0,28 - X\text{ cm}^3$ de solution normale de NaCl et on complète avec de l'eau jusqu'à un volume total de $2,5\text{ cm}^3$. Ainsi est réalisé un liquide physiologiquement équilibré en NaCl. Une légère alcalinité est favorable à la réaction.

On peut modifier légèrement la technique, afin d'éviter quelques pertes de substance par filtration : on reprend par 5 fois 2 cm^3 d'alcool salé, on neutralise et on complète directement à 5 cm^3 sans adjonction de NaCl, mais on risque alors d'entraîner davantage de potassium.

— L'extrait ainsi obtenu est testé sur un fragment d'iléon de cobaye préalablement vidé de son contenu et mesurant un centimètre de longueur (initialement Barsoum et Gaddum utilisaient le cæcum rectal de la poule). On suspend ce fragment dans du liquide de Tyrode privé de glucose, pour éviter les contractions spontanées automatiques. Enfin le liquide doit être aéré et sa température maintenue à $35,5$ par un thermostat. Les contractions sont enregistrées par un

myographe sur un cylindre enfumé. On étalonne avec une solution extemporanée de bichlorhydrate d'histamine commerciale dans le liquide de Tyrode.

L'intestin de cobayeréagit à des concentrations pouvant atteindre 10^{-8} (Guggenheim et Loeffler), mais les réactions ne deviennent constantes qu'au bout d'une demi heure environ. On enregistre la courbe de sensibilité du fragment, pour des doses de 0,10. 0,25, 0,50, 1 et 5 γ . On obtient généralement une droite et en y reportant la courbe de contraction à mesurer, on obtient par simple lecture la quantité d'histamine dosée, en sachant que 1,5 gr. de bichlorhydrate correspond à 1 gr. de base.

Les contractions sont perçues après une latence de quelques secondes et atteignent rapidement leur maximum. En 2 à 10 minutes le muscle retrouve sa longueur initiale. Lorsque le maximum est atteint on lave la préparation au liquide de Tyrode, et on peut doser un autre échantillon lorsque l'aiguille enregistreuse est descendue à 0.

Nous ne reviendrons pas sur les critiques faites à cette méthode : 1° Absence d'histamine libre dans les tissus : cette substance apparaîtrait artificiellement par hydrolyse acide ou par décarboxylation de l'histidine ; 2° Non identité entre l'histamine et la substance ainsi dosée dans les extraits.

A. Poccoulé, dans sa thèse, s'appuyant sur ses expériences et sur les travaux de G. Ungar, Bovet et Parrot, réfute clairement ces arguments.

Nous voyons, d'après tout ce qui précède, combien

l'histamine et les substances histaminiques semblent jouer un rôle important dans l'organisme. Cependant, certains la considère plutôt comme une substance libérée artificiellement au cours de certaines manipulations, alors que d'autres, envisagent volontiers son apparition comme résultant d'un processus accidentel lié à une destruction cellulaire ou à l'action de micro-organismes.

Néanmoins, la majorité des auteurs s'accorde à lui conférer un rôle très important, et les récents travaux effectués par J. Tinel et G. Ungar nous permettent de conclure que : « le rôle physiologique des substances histaminiques n'est guère discutable, mais que ses modalités peuvent être diversement conçues » et, parlant plus spécialement de l'histamine : « on peut admettre qu'il s'agit d'une véritable hormone ayant un métabolisme physiologique et jouant un rôle dans la régulation normale de la circulation ».

G. Ungar conclut, dans son ouvrage sur les substances histaminiques : « Nous nous sommes efforcés à démontrer l'intervention des substances histaminiques dans la transmission chimique de l'influx nerveux... Nous avons également fourni des arguments tenant à faire admettre que même dans les cas pathologiques l'histamine agit par l'intermédiaire du système nerveux ».

CHAPITRE II

L'histamine dans l'organisme.

L'histamine semble répandue dans la plupart des tissus des êtres vivants, comme le prouvent les nombreuses recherches qui ont permis de la déceler aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Mais les dosages obtenus par des méthodes très inégales ne permettent pas toujours d'attribuer une valeur quantitative certaine aux résultats obtenus.

Le sang et les principaux liquides de l'organisme ont été particulièrement étudiés à ce point de vue.

A. — L'histaminémie.

HISTAMINÉMIE NORMALE : Elle a été l'objet d'une très importante mise au point par G. Ungar, A. Pouchoulé et J. L. Parrot. Il ressort de ces études que la quantité moyenne d'histamine par litre de sang (dosé par la méthode de Barsoum et Gaddum) est d'environ 48 à 50 γ .

Ce taux subirait quelques variations selon l'âge : au-dessus de 45 ans, la moyenne est de 52 γ par litre, au-dessous de cet âge elle est au voisinage de 47 γ par

litre. Le sexe ne semble pas l'influencer, de même que l'abondance et la proximité des repas ne se traduisent par aucune modification appréciable.

Ces résultats coïncident assez exactement avec ceux exprimés par Barsoum et Gaddum, par Cerqua, par Marcou, par Parhon et Comsa si l'on prend soin de convertir en histamine base les taux donnés soit en dichlorhydrate soit en diphosphate d'histamine.

Nous voyons donc quelle est la remarquable constance de l'histaminémie normale.

Cependant, il existe certaines causes de variation bien étudiées par les auteurs roumains.

C'est, en particulier, l'action du garrot : dans 75 % des cas le taux de l'histamine dans le sang veineux tombe à 50 % de sa valeur initiale après 5 minutes de restriction circulatoire, alors que dans 25 % des cas il se trouverait augmenté (Marcou, Parhon et Comsa).

Pour Cerqua et selon les observations expérimentales d'Anrep, l'application d'un garrot donnerait toujours un taux d'histamine plus élevé que normalement.

Or, en étudiant comparativement les prélèvements sanguins faits : 1^o sans aucune restriction, — 2^o avec compression veineuse seule, — 3^o avec compression artérielle associée et en recherchant, d'autre part, les effets de cette stase sur la concentration sanguine et sur la réserve alcaline, les auteurs roumains sont arrivés aux conclusions suivantes :

a) Il n'existe aucun rapport entre les modifications du nombre des hématies et les variations du taux de l'histamine ;

b) Lorsque la compression est rigoureusement veineuse, il y a toujours un abaissement du taux de l'histamine, pouvant atteindre 30 % ;

c) Que la compression artérielle soit faite d'emblée ou consécutivement à la striction veineuse, il y a toujours un accroissement notable de l'histamine.

D'où il s'ensuit que, pour obtenir des résultats exacts, il est nécessaire d'effectuer la ponction veineuse sans créer de stase.

L'action de l'histamine dans l'hyperhémie par réaction a été étudiée par I. Marcou, G. Comsa et D. Chericeano. Pour ces auteurs l'hyperhémie secondaire à la contraction musculaire serait due à une vasodilatation histaminique, car le sang veineux est plus riche en histamine lorsqu'il est recueilli pendant ou immédiatement après la décontraction musculaire.

Enfin, I. Marcou et N. Gingold ont précisé la répartition de l'histamine dans le sang chez l'homme. Le sérum en contient de très petites quantités, tandis que le caillot en renferme la majeure partie. La répartition entre le plasma et la masse globulaire est inégale ; cette dernière en contenant 5 à 10 fois plus que le plasma. Les variations du taux de l'histaminémie intéressent surtout la masse globulaire et plus particulièrement les globules rouges qui semblent ainsi jouer le rôle de véhicule rendant par cela même

l'histamine « inactive au point de vue physiologique ». Dans le sang des parturientes l'histamine a été recherchée et dosée par quelques auteurs tels que Revoltella, I. Marcou et E. Atanasiu-Vergu. Nous y reviendrons dans la seconde partie de notre travail.

MÉTABOLISME DE L'HISTAMINÉMIE : Les facteurs de libération physiologique de l'histamine sont assez peu connus, quelques hypothèses ont été émises :

a) décarboxylation bactérienne en milieu intestinal de l'histidine provenant de matières alimentaires histaminophores ou histaminogènes ; normalement la muqueuse intestinale jouerait le rôle d'un véritable filtre absorbant, rôle qui pourrait devenir insuffisant s'il y a excès d'apport ou de formation d'histamine ou bien s'il y a un trouble de résorption ou formation *in situ* dans la paroi intestinale ;

b) nous avons vu que l'activité musculaire s'accompagnait et était suivie d'un accroissement de l'histaminémie veineuse et Anrep Talaat et Barsoum ont mis en évidence la production d'histamine par le muscle cardiaque ;

c) l'histamine sanguine augmente en même temps que la tension artérielle s'élève ;

d) l'asphyxie par augmentation du gaz carbonique s'accompagne également d'un accroissement de l'histamine sanguine ;

e) enfin, on a émis l'hypothèse de la formation d'histamine à partir de l'histidine sous l'action des rayons ultra-violet.

Quoi qu'il en soit l'apport d'une quantité, même importante, d'histamine dans l'organisme ne détermine pas de troubles s'il est fait lentement. Il semble donc qu'il y ait inactivation et transformation puis élimination de ce corps. Une diastase spécifique, l'histaminase, particulièrement abondante dans le poumon, l'intestin et le rein, paraît inactiver l'histamine véhiculée par les globules rouges au niveau de ces organes. Le processus de destruction demeure mal précisé, qu'il s'agisse d'une réaction d'oxydation, ou qu'il y ait rupture du noyau imidazol.

Les voies d'élimination de l'histamine sont au nombre de deux, voie urinaire et voie digestive :

a) *Voie urinaire.* — La principale voie d'élimination de l'histamine ainsi détruite dans les divers organes semble être le rein qui est particulièrement riche en histaminase. Normalement les urines ne contiennent pas d'histamine, mais divers produits de désintégration, et en particulier la glycyllhistamine et l'acide imidazol-acétique. Les récents travaux de G. Ungar et A. Pocoulé viennent confirmer sur ce point les résultats déjà obtenus par Dale et Laidlaw et par Guggenheim et Loeffler.

b) *Voie digestive.* — Par contre, l'histamine a été décelée dans les principales sécrétions digestives :

— La salive : de petites quantités y sont parfois mises en évidence (50 à 100 γ) ; mais le plus souvent elle en est absente et les propriétés pharmacodynamiques de la salive semblent plutôt dues à la calli-

créine ; — le suc gastrique en contient une quantité relativement importante et constante (chez le chien 0 mgr. 2 à 0 mgr. 5 par litre) ; — la bile semble être une voie importante de l'élimination de l'histamine ; elle en renferme chez le chien 0 mgr. 75 par litre ; — dans les matières fécales, la présence de ce corps semble secondaire à l'action de la flore microbienne ; il ne s'agit donc pas à proprement parler d'une voie d'élimination.

B. — L'histamine dans les autres liquides de l'organisme.

D'autres liquides que le sang et les diverses sécrétions digestives peuvent contenir de l'histamine. On l'a décelée : dans le sperme (en petite quantité ; — dans le liquide amniotique (également en petite quantité) ; — dans le sang du cordon ombilical qui en renferme 70 γ par litre ; par contre le liquide céphalo-rachidien, comme l'urine, en semble dépourvu normalement.

Enfin, signalons (mais ceci est plutôt du domaine de la pathologie et de l'hypothèse), que la présence d'imidazols dans le liquide d'œdème de certaines affections organiques, rénales et hépatiques confirme pour Loeper et ses collaborateurs la notion d'une substance hydropigène et cet auteur ajoute : « elle fait, à notre sens, partie du groupe des imidazols. Elle résulte d'une association de ce noyau imidazol à divers radicaux. Les composés ainsi formés sont peut-être l'histamine ou s'apparentent au moins fortement à elle ».

CHAPITRE III

L'histaminémie au cours des états pathologiques.

Nous avons constaté au cours de toute notre étude sur les propriétés biologiques de l'histamine combien le rôle de ce corps était important dans toutes les fonctions de l'organisme. On a invoqué également son action au cours de l'apparition de nombreux syndromes pathologiques et en particulier ceux présentant le plus d'analogies avec le choc histaminique. Cependant, l'histaminémie a été très peu étudiée au cours de ces états pathologiques ; nous résumerons brièvement les résultats mentionnés dans la thèse de A. Pocoulé :

Dans l'asthme : « pendant l'accès le taux augmente, atteint son maximum vers la fin de la crise, et revient à la normale en une dizaine d'heures environ... dans les périodes de rémission l'histaminémie est égale ou légèrement supérieure à la normale ».

Cette libération de l'histamine serait pour J. Tinel et G. Ungar la résultante d'un double mécanisme : « d'une part anaphylaxie générale ou locale, rendant

compte de la pathogénie colloïdo-clasique de l'asthme, d'autre part, irritation mécanique, toxique ou infectieuse des voies sensitives du poumon, expliquant le rôle étiologique des épines irritatives ».

L'*urticaire* provoque une élévation de l'histaminémie à la période d'invasion. Le retour à un taux normal s'effectue en six heures environ.

La *maladie sérique* s'accompagne au début d'une chute importante de l'histamine sanguine, qui redevient normale en trois heures environ (Cerqua).

Dans l'*œdème aigu du poumon* un dosage révéla 900 γ d'histamine sanguine. Il y aurait au cours de la crise une énorme libération de l'histamine. D'ailleurs, l'injection d'histamine dans la circulation pulmonaire (Newton) ou l'excitation du bout périphérique du nerf phrénique de chien (J. Tinel et G. Ungar) ont pu déterminer l'apparition d'un œdème aigu, tout au moins histologique, accompagnant des lésions analogues à celles de l'infarctus hémorragique post-embolique.

Au cours des *affections pulmonaires et cardiaques chroniques* l'histaminémie semble proportionnelle à l'intensité de la dyspnée ou de la décompensation cardiaque.

Dans les *affections hépatiques*, les cirrhoses en particulier, il semble que l'histaminémie soit peu modifiée.

Au cours des *lésions des téguments*, les résultats sont encore diversement interprétés, mais il est établi que la plupart des méthodes physiothérapiques, et en particulier les radiations ultra-violettes, libèrent dans le

tissu cellulaire dermique et épidermique l'histamine qui s'y trouvait à l'état de combinaison plus ou moins stable. Chez les grands brûlés, d'après les études de Barsoum et Gaddum, l'hyperhistaminémie semble nettement postérieure à l'état de choc et s'abaisse à la normale lorsque survient la guérison.

Nous parlerons ultérieurement des résultats obtenus au cours de l'état gravidique.

CHAPITRE IV

L'histamine au cours de l'état gravidique.

A. — Histaminémie gravidique.

L'importance du rôle physiologique de l'histamine nous a conduit à rechercher si l'état gravidique s'accompagnait de modifications du métabolisme de ce corps, et quelles en pouvaient être les conséquences.

Quelques rares auteurs ont déjà essayé d'explorer ce terrain. C'est ainsi que Hüsey a déjà signalé la présence d'une amine du type histamine dans le sang des femmes présentant des signes d'intoxication gravidique.

G. Revoltella à propos de ses recherches sur l'étiologie du décollement prématuré du placenta et de l'éclampsie, a été amené à séparer et doser par la réaction de Hanke et Koessler l'histidine d'une part et l'histamine d'autre part. Les recherches et dosages ont été effectués tantôt sur le sang maternel ou fœtal, tantôt sur l'urine ou bien le rein ou le foie fœtal ; au cours de grossesses normales, sur 12 examens,

8 cas ont donné des résultats négatifs. Au cours de 33 états éclamptiques, l'auteur a constaté dans 45 % une réaction nettement positive, moins nettement marquée dans tous les autres cas et négative une seule fois. Les mêmes proportions seraient observés, qu'il s'agisse de sang maternel ou fœtal. Au cours de la grossesse normale, l'histamine ferait presque toujours défaut chez la mère, tandis qu'elle serait toujours présente chez le fœtus. L'auteur en conclut que la présence d'histamine dans l'organisme maternel témoigne de l'existence de signes d'intoxication gravidique. Mais plusieurs critiques peuvent être formulées : l'auteur met sur le même plan des résultats obtenus par l'examen de liquides ou d'organes très différents ; d'autre part la méthode d'Hanke et Koessler, dont la spécificité semble satisfaisante, s'est avérée d'une sensibilité très insuffisante pour déceler l'histamine dans les milieux physiologiques habituels ; il en résulte que les résultats négatifs ainsi obtenus sont très sujets à caution.

C'est d'ailleurs ce que semble prouver une étude plus récente et plus précise de J. Marcou et E. Atanasiu-Vergu.

a) *Histaminémie gravidique*. Ces auteurs ont pratiqué l'analyse quantitative de l'histamine par la méthode physiologique de Barsoum et Gaddum chez des femmes enceintes. Ils ont trouvé des chiffres très voisins de la normale variant de 100 à 200 γ par litre de sang (exprimés en diphosphates ce qui correspond environ à 60 à 120 γ d'histamine base par litre).

Ils n'ont trouvé aucun rapport entre le stade de la grossesse et le taux d'histamine; ils ne précisent pas s'il s'agit toujours de grossesses normales, mais ils relatent un fait important qu'ils ont étudié avec soin.

b) *Histaminémie du travail*. Le taux de l'histaminémie s'abaisse au voisinage du terme et devient particulièrement bas au cours du travail; le minimum est atteint environ une heure avant la parturition et parfois à ce moment l'histamine n'est plus décelable. Pendant les deux ou trois heures qui suivent l'accouchement, il se produit une montée lente qui peut se poursuivre pendant un ou deux jours.

L'étude des variations concomitantes de l'histamine globulaire et plasmatique a montré que : — la proportion entre le taux plasmatique et globulaire reste parfois normale : $1/10^e$; — au moment où l'histaminémie totale est particulièrement basse cette proportion peut se réduire à $1/2$ et parfois même la répartition peut devenir égale entre globules et plasma. A ce moment d'ailleurs, le taux plasmatique ne change presque plus et celui de la masse globulaire seul diminue.

Signalons que cette diminution de l'histaminémie au cours du travail s'observe que la grossesse soit à terme ou non, et que l'accouchement soit pathologique ou non.

Pour expliquer ce phénomène de la diminution de l'histamine les auteurs invoquent : 1° une destruction particulièrement importante de ce corps au niveau

du poumon maternel ; 2° ils émettent l'hypothèse d'un autre mécanisme histaminolytique au niveau de la circulation placentaire maternelle. Mais la circulation placentaire maternelle échappant à l'expérimentation, l'étude ne porte que sur la circulation placentaire fœtale. D'après les dosages il existe une indépendance complète entre le taux d'histamine fœtale et maternelle. La quantité d'histamine étant toujours considérable dans la circulation sanguine du fœtus. Le placenta semble se substituer au poumon pour réaliser l'histaminolyse dans le sang fœtal ; en analysant quantitativement l'histamine dans le sang s'écoulant du bout fœtal (sang veineux de l'artère ombilicale) et dans le sang s'écoulant du bout placentaire (sang artériel de la circulation fœtale) on constate qu'il y a une diminution de 25 % aux dépens du premier ; 3° En plus de l'action histaminolytique du placenta, les auteurs envisagent la possibilité d'une intervention hormonale par analogie avec la relation décrite par Norpath entre l'hormone pré-hypophysaire et l'histidinurie ; 4° ils soulèvent également une autre hypothèse : la substance ocytotique qui augmente dans les derniers jours de la grossesse et diminue après la parturition et qui d'après Bell et Morris n'est identifiable ni avec la pituitrine ni avec l'histamine, serait peut-être contenue ou associée à l'histaminase, enzyme qui préside à la destruction de l'histamine.

Enfin, ces auteurs donnent une interprétation toute personnelle de l'abaissement de l'histamine au

cours de la parturition. Ils considèrent que : « la disparition d'une substance réputée comme vaso-dilatatrice serait une réaction défensive de l'organisme contre l'hémorragie *post-partum*... et explique aussi la résistance toute particulière au choc anaphylactique et aux accidents de l'anesthésie générale chez les parturientes ».

OBSERVATIONS

Nous avons personnellement étudié l'histaminémie chez quelques femmes enceintes examinées à la consultation ou dans le Service du Dr Vignes.

OBSERVATION N° 1.

Mme Dr..., 39 ans, est à sa troisième grossesse. Elle eut, en 1921, un premier enfant vivant, né à terme ; en 1937, un deuxième enfant prématuré et vivant. Au cours de ces deux grossesses, elle a toujours eu de l'albuminurie et n'a jamais présenté d'accidents d'éclampsie. Au cours de la grossesse actuelle, les dernières règles datent du 5 août 1937 ; la femme examinée le 20 février 1938, n'accuse aucun trouble, la hauteur utérine est de 30 cm., les urines, non purulentes, contiennent de l'albumine ; la tension artérielle est de 15,5-9 au sphygmomanomètre de Vaquez. L'urée sanguine est de 0,27 gr. par litre. Le 19 mars 1938, la hauteur utérine est de 30 cm., on constate un excès de liquide, l'albuminurie est de 0,50 gr./litre, la tension artérielle est de 15-8. Le 11 avril 1938 la hauteur utérine est

de 36 cm. On constate alors l'existence d'une grossesse gémellaire ; l'albuminurie est de 2 gr., l'histaminémie est de 100 γ par litre. Le 11 mai 1938, la hauteur utérine est de 38 cm., l'albuminurie de 12 gr. et l'histaminémie de 60 γ par litre. Le 12 mai 1938 a lieu l'accouchement spontané d'une fille de 1.790 gr. et d'un garçon de 1.710 gr. ; la délivrance naturelle complète pèse 930 gr. Le 17 mai 1938, l'albuminurie a complètement disparu et l'urée sanguine est de 0,25 gr./litre.

Nous voyons que le taux d'histamine quoique un peu élevé est toujours resté dans les limites normales ; il s'est un peu abaissé au voisinage du terme malgré l'augmentation de l'albumine et l'élévation de la tension artérielle.

OBSERVATION N° 2.

Mme D... est à sa première grossesse ; ses dernières règles datent du 15 au 18 août 1937. Le 14 avril 1938, elle entre dans le Service parce qu'elle ressent quelques douleurs et prétend avoir eu chez elle des pertes sanglantes ; mais il est impossible de faire préciser le nombre, l'importance et la date d'apparition de ces pertes. A l'examen : la hauteur utérine est de 30 cm., les bruits du cœur sont nettement perçus, il n'existe pas de signe de travail. Les urines sont troubles, ne contiennent pas d'albumine : à l'examen cyto-bactériologique on ne trouve pas de germe, mais quelques cellules épithéliales. Le 18 avril 1938 on ne constate toujours pas de signes de travail, il n'y a pas de pertes sanglantes. La température se maintient entre 37,2 et

37,8. L'histaminémie est de 75 γ par litre. La femme sort sur sa demande le 3 mai 1938 sans être accouchée.

Ici encore l'histaminémie est à un taux normal.

OBSERVATION N° 3.

Mme J..., 24 ans, est à sa deuxième grossesse. Elle a fait en 1935 une fausse couche provoquée. Son mari a contracté la syphilis avant le mariage et a été traité. Par ailleurs, cette femme a présenté de tous temps un syndrome hémogénique. Au cours de la grossesse actuelle : les dernières règles sont du 13 décembre 1937. La réaction de Bordet-Wassermann a toujours été négative, cependant on a cru prudent de soumettre la patiente à un traitement spécifique. On a recherché le temps de saignement qui est de sept minutes et le temps de coagulation qui est de quinze minutes ; enfin, le signe du lacet est négatif. A l'examen, le 22 avril 1938, la hauteur utérine est de 25 cm., les urines sont normales, l'histaminémie est de 75 γ par litre, donc normale.

OBSERVATION N° 4.

Mme Ba..., 26 ans, est à sa troisième grossesse ; cette dernière a été précédée en 1936 et 1937 de 2 avortements à 3 mois qui furent suivis de curetages. Au cours de la grossesse actuelle : les dernières règles datent du 29 juillet 1937. A l'examen du 28 février 1938, la hauteur utérine est de 30 cm., les urines ne contiennent pas d'albumine, la tension artérielle est de 10-6.1/2 (Vaquez). Le 22 avril

1938, la femme se plaint de céphalée et de petits troubles oculaires. La hauteur utérine est de 32 cm. On trouve dans les urines 0,04 gr. d'albumine par litre. L'urée sanguine est de 0,32 par litre, l'histaminémie est de 50 γ par litre, donc strictement normale.

OBSERVATION N° 5.

Mme Cou..., 33 ans, est à sa deuxième grossesse ; à la suite du premier accouchement, elle a subi une révision utérine et a fait une phlébite du membre inférieur gauche. Par ailleurs elle a été soignée pour tuberculose pulmonaire. Au cours de la grossesse actuelle : les dernières règles sont du 20 septembre 1937. L'examen pratiqué le 10 mars 1938 montre une hauteur utérine de 27 cm. La radiographie pulmonaire ne montre pas de lésions actuellement évolutives. Le 4 avril 1938, la hauteur utérine est de 28 cm., les urines sont normales. Le 2 mai 1938, la hauteur utérine est de 38 cm. On constate un excès de liquide amniotique. Pendant tout ce temps la femme n'a jamais eu de fièvre. L'histaminémie pratiquée au cours des derniers examens est de 40 γ par litre. Dans ce cas l'excès de liquide amniotique s'accompagne d'un taux plutôt faible mais cependant normal d'histamine sanguine.

OBSERVATION N° 6.

Mme Vas..., 29 ans, est à sa première grossesse. Elle a fait 3 paralysies faciales gauches, l'une à l'âge de 9 ans, l'autre à 15 ans et la troisième à 28 ans. Une prise de sang à

l'occasion de l'un de ces accidents a révélé une réaction de Bordet-Wassermann positive et un traitement spécifique a été institué, à la suite duquel 2 réactions de Bordet-Wassermann sont restées négatives. En mars 1937, une ponction lombaire ne montre aucune anomalie du liquide céphalo-rachidien. Au cours de la grossesse actuelle : les dernières règles sont du 17 août 1937 ; quoique la réaction de Bordet-Wassermann soit restée négative, la femme a été traitée régulièrement. Le 28 avril 1938, la hauteur utérine est de 30 cm. Les urines sont normales, l'histaminémie est de 120 γ par litre. Le 19 mai 1938 a lieu l'accouchement normal à terme d'une fille de 3.200 gr. La délivrance naturelle complète pesait 700 gr.

Ici le taux est un peu élevé, mais ne dépasse cependant pas le taux limite signalé par I. Marcou et E. Atanasiou-Vergu à la suite de leurs expériences personnelles.

Voici, résumés dans ce tableau, les résultats de nos recherches sur l'histaminémie gravidique :

Nom	Age	Age de la grossesse	Signes pathologiques	Hista en γ par litre
1. Mme Dr.	39	8 mois	albuminurie	100
—	—	9 mois	—	60
2. Mme Dur.	22	8 mois	hémorragies	75
3. Mme Je.	24	4 m. 1/2	hémogénie	50
4. Mme Ba.	26	7 m. 3/4	albuminurie	50
5. Mme Cou.	33	7 m. 3/4	hydramnios	40
6. Mme Vas.	29	8 mois	syphilis traitée	120

Nous constatons que les chiffres obtenus varient dans les limites habituelles de l'histaminémie normale et que la présence d'albumine dans les urines,

d'un certain degré d'hydramnios, d'un syndrome hémogénique ou d'accidents syphilitiques antérieurement traités, n'ont pas sensiblement modifié le taux d'histaminémie chez les femmes enceintes que nous avons observées. Cependant ces cas ne sont pas assez nombreux, pour qu'il nous soit permis d'en tirer une conclusion personnelle. Mais en comparant aux quelques recherches faites par d'autres auteurs ci-dessus mentionnés, il est permis de dégager quelques notions valables dans l'état actuel de la question :

1^o La seule présence d'histamine dans le sang des femmes enceintes n'est pas le témoignage d'un syndrome pathologique puisqu'il existe une histaminémie physiologique constante dans le sang humain ;

2^o Le taux de l'histaminémie ne semble pas ou peu influencé dans l'état gravidique normal ou pathologique ;

3^o L'histaminémie reste à peu près constante pendant toute la durée de la grossesse, sauf à la période ultime et au cours du travail, où son taux baisse considérablement pour devenir presque nul ; ce phénomène, que nous n'avons pas encore eu la possibilité de vérifier, a permis, aux auteurs qui l'ont signalé, d'émettre à son sujet, différentes hypothèses, dont la confirmation serait intéressante à connaître.

B. — L'histaminurie au cours de la grossesse.

Nous avons signalé au cours de notre étude que de récents travaux sur l'histamine ont démontré

l'absence certaine de celle-ci dans l'urine humaine normale, mise à l'abri de toute action microbienne dès son émission.

Par contre, chez la femme enceinte les travaux de G. Ungar et J. Dubois ont montré que, dans la majorité des cas, l'urine contenait alors des quantités variables d'histamine.

Nous rapportons une série de recherches opérées sur des femmes enceintes sensiblement normales. Les dosages ont été effectués suivant la méthode de Barsoum et Gaddum sur des urines fraîchement recueillies. Nous avons décrit précédemment cette méthode. Signalons que la substance ainsi trouvée et dosée présente des caractéristiques de l'histamine, car son effet sur l'intestin isolé de cobaye est inhibé par le 933 F. (pipéridinométhyl-2-benzodioxane) et cette même substance reste inactive sur un fragment d'intestin rendu préalablement insensible à l'histamine, en faisant agir sur lui une très forte dose de ce même corps (1 mgr., procédé de Barsoum et Gaddum).

Voici quelques-uns des résultats ainsi obtenus :

Nom	Age	Age de la grossesse	Particularités	γ par litre
1. Mme A.....	28	8 m. 1/2		0
2. Mme Jou.....	23	3 mois		240
3. Mme Rami.....	23	3 mois	albuminurie	112
4. Mme Bé.....	27	7 mois		52
5. Mme Bo.....	24	8 mois		240
6. Mme Feu.....	27	8 mois		0
7. Mme Thuy.....	18	8 m. 3/4		0
8. Mme Ki.....	27	5 mois		270

Nom	Age	Age de la grossesse	Particularités	Y par litre
9. Mme Bou.....	21	4 mois		260
10. Mme Boui.....	30	7 m. 1/2		100
11. Mme Ce.....	18	6 mois		80
12. Mme Pas.....	29	4 mois		234
13. Mme Ber.....	28	6 mois		65
14. Mme Clay.....	26	6 mois		150
15. Mme Pas.....	24	8 mois		douteux
16. Mme Gall.....	28	4 m. 1/2		180
17. Mme Hub.....	21	7 m. 1/2		200
18. Mme Rob.....	32	5 mois		20
19. Mme Ru.....	30	2 mois		0
20. Mme Bla.....	23	6 mois		450
21. Mme Loch.....	33	5 mois		180
22. Mme Ri.....	16	6 m. 1/2		160
23. Mme Hel.....	23	7 mois		0
24. Mme Per.....	29	2 m. 1/2	injections de gonagone	douteux
25. Mme Gef.....	26	3 mois		160
26. Mme Dub.....	30	6 mois		360
27. Mme Ho.....	28	8 m. 1/2		30
28. Mme Cor.....	33	1 m. 1/2		0
29. Mme Go.....	25	6 mois		880
30. Mme Ma.....	26	8 mois		180
31. Mme Gar.....	25	8 mois		440
32. Mme Mai.....	33	8 mois		0
33. Mme Heu.....	35	6 m. 1/2		70
34. Mme Bai.....	25	4 mois		0
35. Mme Bui.....	33	6 mois		0
36. Mme Du.....	24	6 mois		200
37. Mme Ide.....	34	9 mois		240
38. Mme Lev.....	20	7 m. 1/2		220
39. Mme Mev.....	29	5 mois		250
40. Mme Les.....	38	8 mois 1/2		0
41. Mme Tal.....	29	4 mois		0
42. Mme Pe.....	34	5 mois		0
43. Mme Ti.....	19	5 mois 1/2	urines purulentes	70
44. Mme Shte.....	22	8 mois		0
45. Mme Fol.....	23	6 mois		0
46. Mme Caz.....	18	9 mois		130
47. Mme Lem.....	22	6 mois		280

Nom	Age	Age de la grossesse	Particularités	γ par litre
48. Mme Sim.	32	1 mois		110
49. Mme Leg.	27	?	annexes augmentées de volume	160
50. Mme Tur.	35	7 mois		220
51. Mme Dog.	28	6 mois		110
52. Mme Pich.	29	7 m. 1/2		douteux
53. Mme Fil.	27	8 mois		0
54. Mme Les.	32	3 mois		10
55. Mme Lab.	24	8 mois		0
56. Mme Gre.	25	4 m. 1/2	utérus infantile	20
57. Mme Quat.	19	8 m. 1/2	albuminurie	0
58. Mme Del.	24	7 m. 1/2		0
59. Mme Doug.	36	6 mois		130
60. Mme Bron.	35	4 mois	œuf mort ?	30
61. Mme Hus.	21	5 mois		10
62. Mme Vil.	33	8 m. 1/2		280
63. Mme Guil.	25	5 mois		60
64. Mme Guill.	25	7 m. 1/2		0
65. Mme Do.	17 1/2	1 mois	vomissements	360
66. Mme Hiri.	35	8 mois		0
67. Mme Gab.	37	6 mois		0
68. Mme Sau.	32	9 mois		0
69. Mme Mik.	28	7 mois	pertes d'eaux ?	70
70. Mme Sar.	39	7 mois		50
71. Mme Del.	33	5 mois 1/2		130
72. Mme Anc.	35	9 mois		290
73. Mme Dus.	27	7 m. 1/2	salpingite	0
74. Mme Ber.	41	8 m. 1/2	urines floconneuses	80
75. Mme Ros.	34	7 m. 1/2		douteux

Une autre série d'examens d'urines pour lesquels les dosages n'ont pu être effectués, nous a donné qualitativement les résultats suivants :

1. Mme Gon.	28	5 m. 1/2		—
2. Mme Arv.	28	3 m. 1/2		+
3. Mme Gau.	27	5 mois		+
4. Mme Brou.		?	zondeck	—
5. Mme Gau.	22	6 mois		++

Nom	Age	Age de la grossesse	Particularités	Y par litre
6. Mme Lan.....	35	8 mois		+
7. Mme Cou.....	22	2 mois		—
8. Mme Dum.....	26	3 mois		—
9. Mme Ham.....	34	9 mois		—
10. Mme Dav.....	27	8 mois 1/2		+
11. Mme Pic.....	22	7 m. 1/2		+
12. Mme Hara.....	20	6 mois		+++
13. Mme Piro.....	30	8 mois		—
14. Mme Dou.....	25	4 mois		+
15. Mme Mor.....	25	8 mois		+
16. Mme Pal.....	29	3 mois	colibacillose	+
17. Mme Fau.....	25	7 m. 1/2		—
18. Mme Cou.....	20	6 mois		+
19. Mme Vas.....	20	6 mois		—
20. Mme Tru.....	23	8 m. 1/2		—
21. Mme Lat.....	34	7 mois		+
22. Mme Rous.....	27	7 mois		+
23. Mme Gué.....	21	5 mois		+
24. Mme Wal.....	33	6 mois		+
25. Mme Har.....	17	6 mois		+
26. Mme Mar.....	18	8 mois		+
27. Mme Bar.....	23	8 m. 1/2		—
28. Mme Mair.....	27	?	grossesse ?	+
29. Mme Gan.....	22	3 mois		+
30. Mme Batt.....	27	8 mois		douteux
31. Mme Mau.....	32	8 mois		+
32. Mme Gieo.....	39	7 mois		—
33. Mme God.....	41	4 m. 1/2		douteux
34. Mme Pli.....	34	5 mois		+

Ces résultats nous permettent de constater que :

1^o Dans presque 67 % des cas, on peut trouver de l'histamine dans l'urine des femmes enceintes ;

2^o L'âge de la grossesse semble influencer sur la fréquence de l'histaminurie : au cours des trois premiers mois de la gestation, elle est de 50 % ; le maximum

80 % se voit du 4^e au 6^e mois et le taux s'abaisse ensuite aux environs de 60 % dans les 3 derniers mois.

Dans l'ensemble, l'histaminurie est très fréquente au cours de la grossesse, et plus particulièrement vers le milieu de celle-ci. Sa signification dans l'état actuel des recherches reste obscure, mais témoigne cependant d'un métabolisme particulier de ce corps au cours de la gestation. Nous avons vu que Hussy et Revoltella l'invoquaient à l'origine de certains états pathologiques, et plus particulièrement de l'éclampsie.

Cette assertion est infirmée par la grande fréquence de l'histaminurie chez les gestantes normales. Peut-être, faut-il invoquer l'influence particulière du métabolisme fœtal ou de la fonction placentaire, mais étant donnée la remarquable constance de l'histaminémie dont le taux ne semble pas véritablement modifié par l'état gravidique, la fréquence de l'histaminurie éveille l'idée d'une véritable fuite rénale au cours de cet état. Cette modification de la fonction rénale vis-à-vis de l'histamine, nous semble devoir être interprétée, non pas comme le témoin d'un état pathologique quelconque, mais bien plutôt comme un fait physiologique, dont la signification n'est pas encore précisée.

Des constatations de même ordre ont d'ailleurs été faites en ce qui concerne les acides aminés, au cours de la grossesse et à ce sujet Henri Vignes, citant les auteurs van Leersum, Rolla, Falk et Heskry, Bith, s'exprime ainsi : « qu'il y ait ou non hyperamino-

acidémie, il y a hyperaminoacidurie, mais cette donnée n'est nullement une preuve d'insuffisance hépatique. Cette hyperaminoacidurie doit plutôt être rapprochée de celle qu'on observe, au moment de la croissance, après les hémorragies, pendant les convalescences de maladies graves, alors que l'organisme a besoin d'acides aminés pour bâtir ou rebâtir : une grande quantité d'acides aminés circule dans le sang pour aller où besoin en est et il en résulte une aminoacidurie plus importante que normalement ».

En résumé, nous nous sommes efforcés de mettre en évidence cette anomalie apparente entre l'existence d'un taux normal d'histaminémie et la présence anormale d'histamine dans les urines au cours de la gestation. Tout ceci reste encore du domaine de la pure exploration ; mais nous espérons que des travaux ultérieurs viendront confirmer ces faits, encore trop peu nombreux, et permettront d'en tirer des conclusions applicables dans le domaine clinique de l'obstétrique.

CONCLUSIONS

1° Des études faites antérieurement et rapportées dans ce travail il résulte que :

- a) Il existe normalement une histaminémie physiologique remarquablement constante quelques soient les circonstances particulières d'âge, de sexe, d'état digestif. Le taux moyen est de 50 à 75 γ par litre de sang ;
- b) On ne constate jamais, à l'état normal, la présence d'histamine dans les urines ;
- c) Les variations de l'histaminémie ou l'apparition d'histamine dans les urines sont l'apanage de certains états pathologiques.

2° Des quelques travaux auxquels nous nous sommes livrés, concernant l'histamine au cours de l'état gravidique, certains faits ressortent, qui méritent d'être signalés en vue de recherches ultérieures :

- a) La grossesse ne semble pas modifier sensiblement le taux normal d'histaminémie. Ce taux demeure constant quel que soit l'âge de la grossesse, sauf vers la fin de la gestation et au cours du travail ; à ce moment, l'histaminémie

s'abaisse considérablement et peut devenir nulle pendant la période de la délivrance ;

- b) L'étude de quelques cas pathologiques, albuminurie, hydramnios en particulier, n'a permis, jusqu'ici, de déceler aucune variation quantitative notable de l'histamine sanguine ;
- c) Par contre, il est possible de déceler dans 67 % des états gravidiques normaux, la présence d'une quantité variable d'histamine dans les urines. Cette histaminurie gravidique se rencontre avec un maximum de fréquence du quatrième au sixième mois de la gestation.

Vu : le Président de la thèse,
M. POLONOVSKI.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Abel (J.-J.) et Kubota (S.).* — On the presence of histamine in tissues (*J. of Pharm.*, 1919, **13**, 243).
- Abel et Macht.* — Histamine et pituitrine (*Journ. of Pharm. and Experim. Therap.*, 1919, **14**, 243).
- Abel et Nagayama.* — Présence d'histamine dans la glande pituitaire (*Journ. of Pharm. and Experim. Therap.*, 1919, **15**, 347).
- Abel, Pinkoffs et Roullier.* — Présence d'albumose dans les tissus (*Amer. Journ. of Physiol.*, 1917, **44**, 320).
- Abel et Roullier.* — Relations de l'extrait de l'infundibulum de l'hypophyse avec l'histamine (*Journ. of Pharm. and Experim. Therapeut.*, 1922, **20**, 65).
- Abelous (J.-E.) et Bardier (E.).* — Urohypertensine et urohypotensine (*Journ. de Physique et Path. gén.*, 1908, **10**, 627 ; 1909, **11**, 777).
- De l'action hypotensive et myotique de l'urine humaine normale (*C. R. Acad. Sc.*, 1909, **148**, 1471).
- Ackermann (D.) et Kutscher (F.).* — Die physiologische Wirkung ein Secale Base und des Imidazoläthylamins. *Ztschr. für Biol.*, 1910, **54**, 387.
- Alechinsky (A.).* — Sur la nature histaminique de la substance libérée dans la peau sous l'influence d'agents physiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, **43**, 899).
- Anrep (G. V.) et Barsoum (G. S.).* — Appearance of histamine in the venous blood during muscular contraction (*Journ. of Phys.*, 1935, **85**, 409).

Barbareo-Forleo. — Presse Médicale, 1934, n° 35, p. 70.

Barger (G.) et Dale (H. H.). — The water-soluble active principle of ergot (Journ. of Phys., 1909, **78**, 38).

— β imidazolethylamine, a depressor constituent of intestinal mucosa (J. of Phys., 1911, **41**, 499).

Barsoum (G. S.) et Gaddum (J. H.). — The pharmacological estimation of histamine and adenosine in blood (J. of Phys., 1935, **85**, 1).

— The liberation of histamine during reactive hyperaemia (J. of Phys., 1935, **85**, 13).

— The effects of cutaneous burns on the blood histamine, cité par Gaddum et par Cerqua.

Berthelot (A.) et Bertrand (D. M.). — Isolement d'un microbe capable de produire de la β imidazoléthylamine aux dépens de l'histidine (C. R. Acad. Sc., 1912, **154**, 1463).

Best (C. H.) Dale (H. H.) Dudley (H. W.) et Thorpe (W. V.). — The nature of the vasodilator constituents of certain tissue extracts (J. of Phys., 1927, **62**, 397).

Best (C. H.) et Mc Henry (E. W.). — The inactivation of histamine (J. of Phys., 1930, **70**, 349).

— Histamine, *Physiol. Rev.*, 1931, **11**, 371.

Binet (L.) et Marquis (M.). — La destruction de l'histamine par le poumon (C. R. Soc. Biol., 1935, **118**, 1285).

Bourdillon (R. B.), Gaddum (J. H.) et Jenkins (R. G. C.). — The production of histamine from histidine by ultra-violet light and the absorption spectra of these substances (Proc. Roy. Soc. B. 1., 1930, **106**, 388).

Bovet (D.) et Staub A. M.). — Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique (C. R. Soc. Biol., 1937, **124**, 547).

Brown (G. L.) et Smith (R. C.). — An histaminelike substance in the gastric juice (Ann. J. Phys., 1935, **113**, 455).

Burckhardt. — Wie weit ist das Vorkommen von Histamin im

- Organismus sicher erwiesen (Klin. Wochschr., 1934, p. 1073).
- Burn (J. H.) et Dale (H. H.).* — The vasodilator action of histamine and its physiological significance (J. of Phys., 1926, 61, 185).
- Burn (J. H.).* — Methods of biological essay (Oxf. Univ., 1928).
- Bussit (J.).* — Recherches analytiques sur l'arginine et l'histidine, Paris. Hermann, 1935.
- Carnot (P.) Koskowsky (W.) et Libert (E.).* — Influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'homme (C. R. Soc. Biol., 1922, 85, 575 et 670).
- Cerqua (S.).* — L'équivalent histaminique du sang dans divers états pathologiques (Minerva Méd., 1936, année 1927, t. I, p. 542).
- Chauchard (A. B.) et Saraditchvili.* — Etude quantitative de l'action de l'histamine sur l'excitabilité des fibres inhibitrices cardiaques du nerf vaso-sympathique (C. R. Soc. Biol., 1928, 99, 53).
- Christoni (A.).* — Sopra i principi attivi degli extratte dei gangli linfatici. Congr. Intern. Boston (Am. J. Physiol., 1929, 90, 313).
- Coelho (E.) et Rocheta (J.).* — Elévation de la T. A. pulmonaire du chien par injection de quelques substances (C. R. Soc. Biol., 1933, 112, 521).
- Cow.* — Histamine et pituitrine (Journ. of Pharm. and Experim. Therap., 1919, 14, 275).
- Dale (H. H.) et Dudley.* — Principe actif de la pituitrine et histamine (Journ. of Pharm. and Experim. Therap., 1920, 18, 27).
- Dale (H. H.) et Laidlaw (P. P.).* — The physiological action of β imidazol ethylamine (J. of Phys., 1910, 41, 318).
- Dale (H. H.) et Richards (A. N.).* — The depressor action of histamine and of some other substances (J. of Phys., 1918, 52, 110).

- Dale (H. H.)*. — The anaphylactic action of plain muscle in the guinea-pig (*J. Pharmacol.*, 1913, 4, 167).
- Dale (H. H.) et Schild (H.)*. — Inactivation by histaminase preparation of the histamine-like substance from lungs during anaphylactic shock (*J. of Phys.*, 1934-1935, 83, 3).
- Delherm (L.) Gajdos (A.) et Gajdos-Török (Mme.)*. — L'histamine. Paris, Vigot, 1935.
- Drury (A. N.) et Szent-Gyorgyi (A.)*. — The physiological activity of adenine compounds (*J. of Phys.*, 1929, 68, 213).
- Dzinistch (A.)*. — Traitement des états allergiques par l'histamine, Orvosi Hetilap, 79, 51, déc. 1935 (*Klin. Wochschr.*, 1935, p. 1612).
- Euler (V. S.)*. — A depressor substance in the vesicular gland (*J. of Phys.*, 1935, 84).
- Euler et Gaddum (J.)*. — An unidentified depressor substance in certain tissue extracts (*J. of Phys.*, 1931, 72, 74).
- Faroy (G.) et Deron (R.)*. — Acetylcholine et sécrétion gastrique (*Arch. Mal. app. dig.*, 1931, 27, 777).
- Feldberg (W.)*. — The action of histamine on the blood vessels of the rabbit (*J. of Phys.*, 1927, 63, 211).
- Feldberg (W.) et Schilf (E.)*. — Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Berlin, Springer, 1930.
- Feuereisen (W.) et Klein (O.)*. — *Klin. Wochschr.*, 1932, 47, 1952.
- Fiessinger (N.) et Gajdos (A.)*. — Comparaison de la sécrétion gastrique provoquée par révulsion cutanée et par l'ionisation à l'histamine (*Bull. Soc. Hôp. de Paris*, 1933, n° 27, p. 1228).
- Fiessenger (N.) Gajdos (A.) et Panayotopoulos*. — L'équilibre protidique du sérum au cours du choc histaminique (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, 123, 967).

- Frey et Kraut.* — Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung (Arch. f. exp. Path., 1928, 133, 1).
- Furth (O.) et Majer (E. H.).* — Ueber das Auftreten von Imidazole rivaten im Harn (Bioch. Zschr., 1933, 264, 142).
- Gaddum (J. H.) et Schild (H.)* — Depressor substances in extracts of intestine (Phys., 1934-1935, 83, 1).
- Gaddum (J. H.).* — Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipz. Thieme, 1936.
- Gajdos (A.).* — Journal des Praticiens, 1934, n° 32.
- Peut-on désensibiliser à l'histamine (Progrès Médical, n° 5, 30 janv. 1937).
- Gley (P.) et Kisthinios (N.).* — Recherches sur la substance hypotensive du pancréas (Presse Méd., 1929, p. 1279).
- Goebel (F.).* — In C. R. Soc. Biol., 1934, 117, 535.
- Grant (R. T.) et Jones (T. D.).* — The effect of histamine and of local injury on the blood vessels of the frog : a vasodilator substance in extract of frog skin. Heart, 1929, 14, 339.
- Guggenheim (M.) et Loeffler (W.).* — Renseignements biologiques sur les amines protéinogènes (Biochem. Zeitschrift, 1915, 72, 303).
- Guggenheim (M.).* — Les amines biologiques. Trad. fr. Paris, Baillière, 1934.
- Hermann (H.), Morin (G.) et Vial (J.).* — Action vasodilatatrice du sang asphyxique sur les appareils vasomoteurs périphériques (C. R. Soc. Biol., 1934, 117, 927).
- Hussy (P.).* — Die Bedeutung der biogenen Amine für die Geburtshilfe und Gynakologie (Schweiz. Rundschau f. Med., 1921, 21, 133).
- Inchley (O.).* — The action of histamine on the reins (Brit. Med. S., 1923, 1, 679).
- Itallie (L. van) et Steenhauer (A. I.).* — Mikrochemie, 1925, 3, 65.

- Jacquelin (A.)*. — Asthme et histamine (Prog. méd., 1937, p. 170).
- Kalk (H.)*. — Zur Frage der Existenz einer histaminähnlichen Substanz beim Zustandekommen des Dermographismus (Klin. Wchschr., 1929, 9, 64).
- Kapeller-Adler (R.)*. — Ueber eine neue Methode zur quantitativen Histidin (Bioch. Ztschrift, 1933, 264, 131).
- Kelleway (Ch.) et Cowell (J. S.)*. — On the concentration of the blood and the effects of histamine in adrenal insufficiency (J. of Phys., 1923, 57, 82).
- Koessler (K. K.) et Hanke (M. T.)*. — Université de Chicago (Journ. Biol. Chemistry).
- Etude des amines protéinogènes : une méthode colorimétrique pour l'estimation des dérivés de l'imidazol, 1919, 39, 497.
 - Moyen d'extraire et de doser la β imidazoléthylamine des différents tissus et autres matières contenant des substances protéiniques, 1920, 43, 543.
- Koessler (K. K.) et Hanke (M. T.)* Université de Chicago. — L'excrétion des imidazols par l'urine dans les cas normaux et pathologiques, 1924, 59, 803.
- Sur la faculté que possèdent les bactéries intestinales normales de former des amines toxiques, 1924, 59, 835.
 - Sur la présence de l'histamine dans l'organisme des mammifères, 1934, 59, 879.
 - Absorption et désintoxication intestinales de l'histamine dans l'organisme des mammifères, 1924, 59, 889.
- Kraut (H.), Frey (P. R.), Bauer (E.) et Schultx (F.)*. — Zur Kenntnis des Kallikrein (Hoppe-Seylers Ztschrift, 1932, 205, 99).
- Kuepper (A.)*. — Biologie und Physiologie des Histamins (Ergebn. der Phys., 1930, 30, 153).
- Lange (F.), Félix (K.) et Putzer-Reybegg (A. V.)*. — Blutdruck-

- senkung durch körpereigene Substanz (Münch. Mes. Wechr., 1930, p. 2095).
- Levent (R.)*. — L'histamine (Gazette des Hôp., 29 déc. 1934).
- Levis (T. H.) et Grant*. — Vascular reaction of the skin to injur (Hearth, 1924, fol. 2, 219).
- Loeper (M.), Lemaire (A.), Mahoudeau (D.) et Lesure (A.)*. — Hypotension des typhiques et imidazols (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 2 févr. 1934).
- Loeper (M.), Lesure (A.) et Thomas (A.)*. — Contribution à l'étude du dosage des imidazols dans les urines, les selles et les sérums (Bull. Soc. de Chim. Biol., 1934, 16, 1385).
- Loeper (M.), Lesure (A.) et Perrault (M.)*. — Rétention des imidazols dans les affections cardio-rénales (C. R. Soc. biol., 25 oct. 1934).
- Loeper, Perrault, Bioy et Lesure*. — Présence de composés imidazoliques dans certains liquides rachidiens (C. R. Soc. Biol., 10 nov. 1934).
- Loeper, Perrault et Lesure*. — Syndromes histaminiques d'origine intestinale (Bull. Ac. Méd., 1934, 112, n° 38).
- Loeper, Lesure, Mougeot et Parrod*. — Recherches sur les imidazols (Progr. Méd., 23 mars 1935).
- Loeper, Bioy, Perrault et Varay*. — Œdèmes et imidazols (Presse Méd., 1 mai 1935).
- Loeper (M.)*. — Thérapeutique des intoxications alimentaires (Presse Méd., 31 oct. 1936).
- Loeper (M.), Duchon (L.), Lesure (A.) et Thomas (A.)*. — La courbe de production d'imidazols voisins de l'histamine dans quelques cultures microbiennes (C. R. Soc. Biol., 1936, 121, 1591).
- Major (R. H.) et Weber (C. H.)*. — Observations on the depressor substances in certain tissue extracts (J. Pharmacol., 1929, 37, 367).
- Marcou (I.) et Athanasiu-Vergu (E.)*. — L'histamine dans le

- sang des parturientes (Bull. Ac. Méd. Roum., Séance 21 avril 1937).
- Marcou (I.), Comsa (G.) et Chériceanu (D.).* — Histamine et hypertermie réactionnelle (Bull. Ac. Méd. Roum. Séance du 21 avril 1937).
- Marcou (I.) et Gingold.* — Répartition de l'histamine dans le sang chez l'homme (Bull. Ac. Méd. Roum., Séance du 4 mai 1937).
- Marcou (I.), Parhon et Comsa.* — La teneur en histamine du sang normal et pathologique (Soc. Méd. Hôp. Bucarest. 1936, n° 9, p. 246).
- Molinari-Tosatti.* — Bull. Soc. Ital. Biol. sper., 1928, 3, 928.
- Pasteur-Valléry-Radot, Mauric (G.) et Lemant (J.).* — Le système végétatif au cours de l'hyperthermie (Presse Méd., 1937).
- Pauly (H.).* — Zur Kenntniss der Diazoreaktion des Eiweisses (Ztschrift f. Physiol. Chem., 1915, 94, 284).
- Pocoule (A.).* — Thèse Paris, 1937.
- Polonovski (M.) et Lespagnol (A.).* — Eléments de chimie organique et biologique. Masson, 1934, p. 376.
- Popielski (L.).* — β -imidazolyläthylamin in die Organextracte. I β -imidazolyläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrösen (Pflüggers Arch., 1920, 178, 214).
- Revoltella (G.).* — Recherches sur l'histamine dans l'éclampsie puerpérale (Boll. della Soc. Ital. di Biol. Sperim., vol. V, fasc. 3, 1930).
- Roussy et Mossinger.* — A propos de la réaction cutanée locale à l'histamine (C. R. Soc. Biol., 1932, 1126).
- La réaction cutanée locale à l'histamine (Presse Méd., 1933, p. 665).
- Shild.* — The origin of the histamine-like substance released in anaphylactic shock (J. of Phys., 1936, 86, 50).

Schwartz (A.) et Riegert (A.). — Sur le dosage des imidazols dans le sérum (C. R. Soc. Biol., 120, 1309).

- Un procédé simple d'isolement quantitatif de l'histamine et de la tyramine dans le sérum (ou le plasma) sanguin (C. R. Soc. Biol., 1936, 123, 219).

Tinel (J.) et Ungar (G.). — Vasodilatation et libération locale de substances histaminiques (C. R. Soc. Biol., 1935, 118, 1148).

Tinel (J.), Ungar (G.) et Zerling (M.R.). — Libération des substances histaminiques dans les états de choc (C. R. Soc. Biol., 1935, 118, 1150).

Tinel (J.), Ungar (G.) et Grossiord (A.). — Libération des substances histaminiques dans l'embolie cérébrale expérimentale (C. R. Soc. Biol., 1935, 119, 702).

Ungar (G.). — Effet de l'excitation du bout périphérique des nerfs sensitifs sur la sécrétion gastrique. Transmission neuro-humorale histaminique (C. R. Soc. Biol., 1935, 118, 620).

- Démonstration de la mise en liberté de substances histaminiques. Transmission neuro-humorale histaminergique (J. Phys. et Path. génér., 1936, 34, 77).

- Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx nerveux. L'histaminergie normale et pathologique. Hermann, Paris, 1937.

Ungar (G.) et Dubois (I.). — Sur la présence d'une substance analogue à l'histamine dans l'urine de femme enceinte (C. R. Soc. Biol., 1937, 125, 963).

Ungar (G.), Zerling et Pocoule. — Sur la nature histaminique de la substance libérée par excitation antidromique des nerfs sensitifs (C. R. Soc. Biol., 1935, 118, 778).

Ungar, Grossiord et Brincourt. — Sur l'intervention d'un processus neuro-humoral histaminique dans la pathogénie des infarctus pulmonaires (C. R. Soc. Biol., 1935, 120, 632).

- Ungar et Parrot (J. L.)*. — Sur la présence de la callicréine dans la salive et la possibilité de son intervention dans la transmission chimique de l'influx nerveux (C. R. Soc. Biol., 1936, **122**, 1052).
- Ungar, Parrot et Pocoule*. — Sur la présence de l'histamine dans le sang humain normal (C. R. Soc. Biol., 17 avril 1937).
- Ungar et Pocoule*. — Sur les voies d'élimination de l'histamine et son absence des urines normales (Soc. Biol., 17 avril 1937).
- Ungar, Parrot et Bovet*. — Inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye (C. R. Soc. Biol., 1937, **124**, 445).
- Vignes (H.)*. — Maladies des femmes enceintes. Masson, 1935, t. II, p. 16.
- Physiologie gynécologique et médecine des femmes. Masson, 1920, p. 276.
- Weiss (S.), Ellis (L. B.) et Robb (G. P.)*. — Bodily responses in man during the continuous intravenous administration of histamine (Amer. J. Physiol., 1936, p. 848).
-

